HESIS

Heidelberg 1911

Aus der Medizinischen Poliklinik in Heidelberg. (Direktor: Prof. Dr. *Fleiner*.)

Experimentelle Beiträge zur Entstehung der

Colitis mercurialis,

im Anschluss an einen Fall von Sublimatvergiftung.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY MAY 1911

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen medizinischen Fakultät

der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Harry Cobliner.

B

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Berlin 1911

VERLAG VON S. KARGER

KARLSTRASSE 15.

3783
H46C

Von der medizinischen Fakultät zum Druck genehmigt.

Dekan:
Prof. Dr. *Menge.*

Referent:
Prof. Dr. *Fleiner.*

Sonderabdruck aus Archiv für Verdauungskrankheiten. Bd. XVII.

Während meiner Tätigkeit als Medizinalpraktikant in der medizinischen Universitäts Poliklinik in Heidelberg kam ein Fall von chronischer Quecksilbervergiftung zur Beobachtung, der mir Veranlassung gab, über die Wirkung des Quecksilbers speziell auf den Darm Untersuchungen anzustellen.

Die Krankengeschichte, die mir Geheimer Hofrat Professor Dr. *W. Fleiner* gütigst überlassen hat, ist folgende:

Pat. S., 52 Jahre alt, stammt aus gesunder Familie. Er war angeblich stets gesund, bis er im November vorigen Jahres einen Anfall von Glaukom am rechten Auge erlitt.

Es wurde eine Iridektomie vorgenommen, und bei der Entlassung aus der augenärztlichen Behandlung bekam er ein Rezept mit für Sublimatpillen, welche er zu Hause noch 14 Tage weiter gebrauchen sollte. Er hatte jedoch, sei es, daß er diesen Rat überhört hatte, sei es aus Ängstlichkeit, die Pillen weiter gebraucht und *täglich* vom November vorigen Jahres bis März dieses Jahres etwa 1 cg Sublimat zu sich genommen.

Im Laufe des Winters stellten sich Darmbeschwerden ein, Leibschmerzen, öfters Durchfälle, abwechselnd mit Verstopfung. Im Februar und März wurden die Durchfälle häufiger und sehr hartnäckig, so daß Pat. an Kräften und Körpergewicht sehr herunterkam. Die rasch zunehmende Entkräftung und die Beobachtung, daß dem diarrhoischen Stuhl auch Blut beigemengt war, ließen den behandelnden Arzt an eine maligne Neubildung im Darm denken, und er brachte deshalb den Pat. zur Beobachtung und Behandlung in das Diakonissenhaus zu Professor *Fleiner* in Heidelberg. Hier stellte dieser die Diagnose auf ulzeröse Colitis und erkannte als Ursache derselben den Gebrauch der erwähnten Sublimatpillen, der natürlich sofort sistiert wurde.

Bei der Aufnahme am 10. April wurde folgender Status erhoben: Mittelgroßer Mann in stark reduziertem Ernährungszustand. Die Haut-

farbe im allgemeinen blaß, nur die Wangen auffallend gerötet. Linke Pupille normal, rechte sehr eng, geringer postoperativer Defekt der Iris, sonst keine äußere Veränderung am Auge wahrnehmbar. Die Zunge ist trocken und stark belegt; es ist keine Stomatitis vorhanden. Der Thorax wird respiratorisch gut ausgedehnt, die Lungengrenzen sind rechts vorn unten am unteren Rand der sechsten Rippe, hinten unten beiderseits am Processus spinosus des 12. Brustwirbels. Die Perkussion ergibt hellen und vollen Lungenschall, bei der Auskultation hört man beiderseits ganz vereinzelte Rasselgeräusche. Das Herz ist nicht vergrößert, Spitzen-Stoß im 5. I. C. R., etwas verstärkt; die Herzaktion ist nicht ganz regelmäßig, die Töne sind rein, der Puls ist voll und beschleunigt, 96 Schläge in der Minute.

Das Abdomen ist leicht aufgetrieben, *nirgends* druckempfindlich. Der Perkussionsschall überall tympanitisch, von verschiedener Höhe. Darmgurren ist nicht vorhanden. Die untere Lebergrenze schneidet mit dem Rippenbogen ab. Die Milzdämpfung ist verbreitert. Die Extremitäten bieten nichts Erwähnenswertes. Das Nervensystem ist ohne pathologischen Befund.

Urin klar, hellgelb, neutral, ohne Eiweiß und Zucker. Der Stuhl, diarrhoisch, wird 3—4 mal täglich entleert, er ist abscheulich jauchig riechend, dunkelbraun gefärbt und läßt deutlich Blutbeimengungen erkennen.

Außer Müdigkeit und Schwächegefühl hat der Pat. gar keine Klagen.

Die Behandlung bestand in Bettruhe, sorgfältiger Pflege und Ernährung mit reizloser Kost, Ausspülung des Darmes mit Kamilleneinläufen und Darreichung von 3—5 Eßlöffeln pro die der nebenstehenden Arznei nach dem Essen.

Tinct. Opii croc. 2,0
Acid. muriat. dil. 2,0
Aqu. dest. ad 200,0

Der Pat. schien sich auf dem Wege der Besserung zu befinden, bis am 15. III. die Erhöhung der Temperatur auf 37,8 und Steigerung des Pulses auf 110 eine beginnende Komplikation anzeigte. In den folgenden Tagen wurde die Herzaktion unregelmäßiger und schwächer, so daß Strophantus verabreicht werden mußte. Die Durchfälle wurden häufiger, und die Entleerungen fanden unter *Tenesmus* statt. Um die von zahlreichen Hämorrhoidalknoten umkränzte Analöffnung war die Haut mazeriert und oberflächlich nekrotisch. Bei der rektalen Untersuchung wurde am 21. IV. ein periproktitischer Abszeß entdeckt, der auf mäßigen Druck sich von dem Boden eines tiefen rektalen Schleimhautgeschwüres öffnete, wobei sich eine Tasse stinkenden Eiters entleerte. Unter Ansteigen der Temperatur, der Pulszahl und der Atemfrequenz und unter zunehmender Schwäche der Herztätigkeit, die durch Kampferinjektionen und Kochsalzinfusionen nicht gebessert werden konnten, verstarb Pat. am Vormittag des 22. IV.

Klinische Diagnose: Chronische ulzeröse Colitis, Perforation eines rektalen Geschwürs in das periproktale Gewebe, Pelviperitonitis.

Die am gleichen Tage vorgenommene Autopsie hatte folgendes Ergebnis:

Sektionsprotokoll (Pathol. Inst. Heidelberg): Männliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand, kräftig gebaut. Bei Öffnung der Bauch-

höhle findet man das Peritoneum trübe, stellenweise injiziert; im Becken ist eine bräunliche trübe Flüssigkeit. Gegen das Becken zu ist die Darmserosa fibrinös belegt, am stärksten an der geblähten Flexura sigmoidea. Die Darmschlingen sind untereinander und mit der Beckenwand verklebt. Beim Lösungsversuch reißt die Darmwand an stark verdünnten Stellen der verklebten Darmschlingen ein, und es entleert sich dünnflüssiger Kot. Das Coecum fühlt sich verdickt an, Dünndarm äußerlich ohne Befund.

Zunächst wurde der Darm herausgenommen. Der Dünndarm ist durchaus intakt; gleich hinter der *Bauhini*schen Klappe beginnen aber ausgedehnte tiefe Geschwüre, die so vielfach miteinander konfluieren, daß oft nur noch Bänder und Flecken von Darmschleimhaut dazwischen stehen. Die Geschwürsränder sind steil abfallend, manchmal unterminiert, hier und da von Schleimhautbrücken überzogen. Der Geschwürsgrund ist rot bis tiefrot, meist gereinigt ohne Körnchen. An vielen Stellen reichen die Ulcera bis tief in die Muskularis, stellenweise bis zur Serosa. Der Prozeß reicht vom Coecum bis zur Flexura sigmoidea, am stärksten ergriffen ist das Colon ascendens und die Flexura sigmoidea, am geringsten das Quercolon, wo isolierte runde Geschwüre vereinzelt sind.

Beckenorgane: Im Anus ein äußerer fingergliedgroßer derber Hämorrhoidalknoten; gerade über dem Anus ein breites ringförmiges Ulcus, das in linsengroßer Stelle in das periproktale Gewebe perforiert ist. Dann sind vereinzelte Geschwüre gegen die Flexura sigm. zu vorhanden.

Prostata derb, fibrinös, sonst o. B., desgl. Harnblase und Samenbläschen.

Leber groß, Rippenfurche glatt, auf dem Schnitt gleichmäßig, blutreich, deutliche Acinuszeichnung und regelmäßige Verfettung. Magen und Duodenum o. B. — Gallengänge durchgängig; in der Gallenblase reichliche gelbe Galle. Pankreas derb, klein, namentlich Schwanz, fest, deutliche Läppchenzeichnung. Nieren ganz glatt, auf dem Schnitt deutliche Rindentrübung. Im Nierenbecken keine Blutung. Nebennieren zeigen nichts Besonderes. Milz doppelt so groß als normal, in allen Richtungen vergrößert und auf dem Schnitt fleckig rot. Aorta (abdominalis) auffallende Trübung und starke Atheromatose der Intima. Herz im ganzen schlaff, besonders linker Vorhof. Innenfläche des linken Ventrikels gegen die Spitze zu ganz rein. Die Spitze, ausgebuchtet, enthält ein talergroßes, festsitzendes, graurotes Gerinnsel. Muskelwand der linken Spitze und unterer Teil der Vorderwand und Septum völlig schwielig. Die hypertrophischen Papillarmuskeln sind durch weißliche Flecken geradezu getigert. Die Klappen sind zart. Die Koronararterien sind hochgradig verändert, stark fleckig, atheromatöse Beschaffenheit der Wände mit manchmal völliger Aufhebung des Lumens. Die beiden Lungen sind gut lufthaltig, unten weniger als oben. Lunge enthält schaumige Flüssigkeit, Bronchialschleimhaut gerötet, Speiseröhre o. B.

Diagnose: Ausgedehnte, schwere ulzeröse Colitis und Proctitis. Periproctitis abscedens und Peritonitis serofibrinosa.

Es erübrigt sich wohl, an dieser Stelle ähnliche Krankheitsfälle aus der Literatur anzuführen, da die Hg-Vergiftungen erst

neulich in einer großen Statistik im Kaiserlichen Gesundheitsamt (1) zusammengestellt sind.

Als hervorstechendstes Symptom finden wir im klinischen Bilde unseres Falles die Durchfälle, im pathologisch-anatomischen die schweren Veränderungen des Dickdarms, ohne daß dabei irgendwelche besondere subjektive Beschwerden auftraten. Trotz der Anwendung der Sublimatpillen in dieser großen Menge finden wir keine Stomatitis, keine Veränderung an den Nieren, weder pathologisch-anatomisch noch klinisch; auch die anderen Organe sind ohne besonders erwähnenswerte Veränderung, selbst am Verdauungstraktus, von der Speiseröhre an bis zur *Bauhini*schen Klappe, ist trotz der Quecksilbereinnahme per os alles intakt, nur der Dickdarm zeigt die oben geschilderten hochgradigen Veränderungen, so daß in diesem Falle eine rein korrosive Wirkung des Quecksilbers auszuschließen ist. Die nächstliegende Frage war, auf welche Art und Weise nun gerade diese schweren Veränderungen im Dickdarm zustande gekommen sein sollten.

Zur Beantwortung dieser Frage ist es nötig, zuvörderst einmal zu erfahren, welche allgemeine Wirkung das Quecksilber auf den Organismus hat.

Der erste, welcher wissenschaftliche Versuche über die Wirkung des Quecksilbers anstellte, war *Overton* im Jahre 1860. *Overton* benutzte zu seinen Versuchen Kaninchen, Katzen und Hunde, denen er Quecksilber durch Einreibung beibrachte. Als Symptome der Quecksilbervergiftung führte er die Entzündung der Schleimhaut an, aber ganz besonders die der Darmmucosa. welche zu gangränösen Verschwärungen führen könne *Saikowsky* (2) experimentierte an Kaninchen, denen er Sublimat subkutan beibrachte. Seine Versuche ergaben, daß die Tiere konstant an mehr oder weniger starker Diarrhoe litten, und bei der Sektion werden uns als hauptsächliche Befunde intensive Hyperämie der Darmmucosa, besonders des Dickdarms, und häufige zahlreiche hämorrhagische Herde angegeben. Daneben fand er noch Veränderungen in den Nieren, teilweise Entzündung, teilweise Kalkablagerung. *Rosenberg* (3), der ähnliche Versuche anstellte, bestätigt seine Resultate. In größerem Maßstabe als die bisher Genannten machte *Heilborn* (4) an einer größeren Anzahl Katzen und Kaninchen mit subkutanen Sublimatinjektionen Versuche, um die Wirkung des Quecksilbers zu erproben. Als hervorstechendstes Symptom zeigte sich ausnahmslos Diarrhoe; bei Sektionen fand er konstant Veränderungen des Darmes, besonders des Dickdarms; die Schleim-

haut des Dickdarms zeigte Schwellung, daneben Hämorrhagien und Geschwüre, welche mit nekrotisch gangränösen Fetzen besetzt waren. Auf der zwischen den Falten befindlichen Mucosa des Coecums befanden sich linsen- bis erbsengroße Hämorrhagien, in deren Mitte nekrotische Herde vorhanden waren. Der Anfangsteil des Colons bot durch punktförmige Hämorrhagien, mit welchen er bedeckt zu sein pflegte, ein buntes Bild.

Der mikroskopische Befund der Darmschleimhaut ergab, daß die Oberfläche der Schleimhaut zerfetzt und zum Teil in eine nicht mehr differenzierbare Masse verwandelt, zum Teil mit roten Blutkörperchen bedeckt war. An anderen Stellen waren reichliche Anhäufungen von Rundzellen um die Gefäße vorhanden, die an der Wandung einen aus schwarzen Körnchen zusammengesetzten Belag zeigten, die er — ohne dies näher nachzuweisen — für Schwefelquecksilber hielt. Neben den Veränderungen im Darm fand *Heilborn* auch Blutungen und Kalkablagerungen in den Nieren. Beachtenswert erschien ihm das alternierende Verhältnis, welches er bezüglich der Intensität bei den an Kaninchen angestellten Versuchen zwischen Dickdarm- und Nierenaffektionen beobachten konnte. War ersterer stark angegriffen, so waren die Nierenveränderungen sehr schwach; umgekehrt, wenn die Kalkablagerungen an den Nieren stark waren, so erreichte der Dickdarm keine so hochgradigen Veränderungen, so daß man einen gewissen Wechsel zwischen den Ausscheidungsprozessen des Quecksilbers aus dem Darm und den Nieren annehmen konnte. Mit weiteren Studien über die Wirkung des Quecksilbers auf den tierischen Organismus beschäftigte sich *J. v. Mering* (5). Er bediente sich, um die *lokal ätzende Wirkung* des Quecksilbers zu *verhindern*, und namentlich auch, um dem Tierkörper größere Mengen Quecksilber auf einmal einzuverleiben und auf diese Weise Allgemeinwirkung im Tierkörper hervorrufen zu können, einer *Glykokollquecksilberlösung*. In den Vordergrund der akuten Vergiftung traten auch bei Einverleibung dieses Präparates wiederum die Darmerscheinungen. Es erfolgten profuse wässerige Diarrhoen, die teils eine blutige Beschaffenheit annahmen; gleichzeitig beobachtete er starken Tenesmus, der lebhafte Schmerzen verursachte, welch letztere wohl im Zusammenhang mit der Darmaffektion standen. Bei der Sektion fand *v. Mering* konstant eine Alteration der Schleimhaut des Darmes; sie zeigte intensive Hyperämie und war häufig mit hämorrhagischen Erosionen bedeckt. Am meisten waren diese Erscheinungen am Dickdarm

ausgeprägt, wo auch öfters dünnflüssiger, blutig gefärbter Inhalt anzutreffen war. Die Unterleibsorgane, besonders die Nieren, waren sehr blutreich. Auch bei der chronischen Vergiftung traten die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Dickdarms, welcher sich im Zustand eines hochgradigen Katarrhs befand, in den Vordergrund. Die Schleimhaut war geschwollen und zeigte eine braunrote bis schiefergraue Färbung. Daneben bestanden häufig Geschwüre; am meisten affiziert war der Dickdarm, welcher meistens von grauroten Schichten bedeckt war, die sich nur schwer und nicht ohne Substanzverlust von der Schleimhaut abstreifen ließen. Auf dem Faltengang zeigten sich größere und kleinere Geschwüre, welche stellenweise bis in die Muskularis vordrangen; daneben bestand Hyperämie der Bauchorgane. Bei seinen Versuchen stellte er an den Tieren ein Sinken des allgemeinen Blutdrucks während der Quecksilbervergiftung fest, was er auf eine Lähmung der Gefäße zurückführte; durch diese Veränderung in dem Zustand der Gefäße sollten, seiner Ansicht nach, die Darmveränderungen entstehen.

Die bisher mitgeteilten Untersuchungen, welche hauptsächlich an Tieren experimentell angestellt wurden, zeigen, daß der Ort und die Art der Einverleibung und die Zusammensetzung des Quecksilberpräparates keinen nennenswerten Unterschied in der Wirkungsweise auf den Darm ausübten.

Über das klinische Bild und die pathologisch-anatomische Veränderung am Menschen nach Quecksilbervergiftungen war nur sehr wenig bekannt, vielleicht deshalb, weil Quecksilbervergiftungen wenig vorkamen, aber vielleicht noch eher aus dem Grunde, weil man sie leicht als ätiologisches Moment übersehen konnte.

Nachdem *Josef Lister* die antiseptische Methode wissenschaftlich begründet und in die Praxis eingeführt hatte, suchte man nach möglichst unschädlichen Desinfizientien und glaubte endlich im Sublimat das vollendetste Antiseptikum gefunden zu haben. Seine gute Wirkung, die sich auch noch vor allem in sehr starken Verdünnungen zeigte, ließ es bald zum Gemeingut der Ärzte werden. Ganz unentbehrlich wurde es den Geburtshelfern und Chirurgen. Selbst noch zu einer Zeit, wo das Quecksilber bezw. das Sublimat schon allgemein in der ärztlichen Praxis verbreitet war, wurden noch Vergiftungen übersehen. Das dürfte vielleicht nicht wundernehmen; denn die pathologisch-anatomischen Ver-

änderungen, die man bei der Sublimatvergiftung beobachteter glichen fast vollkommen den Erscheinungen der Dysenterie, eine, Krankheit, die damals sehr häufig beobachtet wurde, so daß es also leicht vorkommen konnte, daß die Quecksilbervergiftung als ätiologisches Moment übersehen werden konnte. Gab doch selbst ein Mann wie *Rudolf Virchow* im Jahre 1886 in einer Publikation über Sublimatvergiftung an, daß ihre Erscheinungen denjenigen der Dysenterie in so hohem Grade ähneln, daß ihm selber schon vielfach früher Verwechslungen vorgekommen wären. Jetzt erst fing man an, eingehend auf die Wirkung des Sublimats zu achten, und da sah man, welche furchtbaren Nebenerscheinungen es zur Folge haben konnte. Besonders die geburtshilflichen Kliniken waren es, aus welchen die ersten Veröffentlichungen über Todesfälle nach Sublimatanwendung kamen. Das Sublimat wurde hauptsächlich zur Spülung des Uterus post partum in Lösung 1 : 1000 bis 2000 als Prophylaätikum gegen das Puerperalfieber angewendet. *Kaufmann* (6) war der erste, der in seiner Arbeit über Sublimatintoxikation eine größere Zahl von Quecksilbervergiftungen am Menschen zusammenstellte. Das klinische Bild bei der Vergiftung, sei es, daß Quecksilber vaginal, intrauterin, intraperitoneal, auf große Wundflächen, per os, subkutan oder intramuskulär appliziert wurde, war hauptsächlich von den Darmerscheinungen beherrscht. Zuerst treten Diarrhoen auf, die Stühle sind wässerig, es besteht häufig Tenesmus, bald werden die Stühle blutig, außerordentlich reichlich, oft fast unausgesetzt und unwillkürlich, dabei enorm fötid. Hierbei bestehen lebhafte Schmerzen im Rectum und Koliken, bei welchen der Leib meteoristisch gespannt sein kann. Im weiteren Verlaufe können die Diarrhoen zwar sistieren, in der Regel dauern sie jedoch an. In ganz schweren Fällen gingen mit dem blutigen Stuhl große Schleimhautfetzen ab. Von den bei der Sektion gefundenen Veränderungen sind die des Verdauungstraktus, vor allem die des Dickdarms, die auffallendsten und regelmäßigsten. Es ist allerdings immer eine verhältnismäßig langdauernde Intoxikation nötig, wenn sich die Veränderungen sehr grob manifestieren sollen; in den frischeren Fällen wurde eine starke Rötung der Schleimhaut beobachtet, welche gewöhnlich vorwiegend den Dickdarm betraf. Hat nun die Intoxikation einige Tage gedauert, so befindet sich die Schleimhaut des Darmes streckenweise in einem Zustand, den *Kaufmann* wegen seiner großen Ähnlichkeit mit der Dysenterie als Sublimatdysenterie bezeichnet hat.

Das Bild dieser Enteritis ist nun sehr vielgestaltig. In den leichten Fällen begegnet man einer über große Strecken verbreiteten, oberflächlichen Nekrose, wobei die Schleimhaut mit einem schleimartig trübgrauen Belag bedeckt ist, der festsitzt oder von Schichten abgelösten Epithels bedeckt ist; das andere Mal können isolierte Herde auf der Schleimhaut bestehen und die Oberfläche verfärben, die graugelblich belegt und stark gewulstet ist, wobei man bisweilen bis 20-markstückgroße Defekte mit scharf abgesetzten Rändern findet. Bei starken Graden der Veränderung ist die Darmschleimhaut auf der Höhe der Falten braungrün gefärbt, so daß die Falten als polypös-kammartige Wülste vorspringen. Die Submucosa ist stellenweise eitrig infiltriert. Zwischen den Falten ist die Schleimhaut dunkel gerötet. Von seltener flächenartiger Ausdehnung der Sublimatdiphtherie abgesehen, ist im allgemeinen ein gewisses Prinzip in der Lokalisation der diphtherischen Auflagerungen zu erkennen, wie es auch bei der schweren Dysenterie besteht. Es findet sich immer eine Veränderung längs der Taenia coli und der Scheidewände der Haustra, und dadurch entsteht das bekannte klinische Bild, das, wie sich *Kaufmann* ausdrückt, an die Gebirgszüge auf Reliefkarten erinnert.

Zwischen den diphtherischen Partien finden sich zuweilen in Haufen ungeordnet stich- und punktförmige Ekchymosen. Lieblingssitz der Veränderung bei der Sublimatintoxikation ist der Dickdarm, in einigen Fällen finden sich auch geringe Veränderungen im Dünndarm. Viel weniger konstant als die Veränderungen im Darm sind die Veränderungen in den Nieren, die bisweilen sehr geringfügig sind oder auch ganz fehlen. Bisweilen findet man Entzündungen und Kalkablagerungen in den Nieren.

Das Wesen der Sublimatintoxikation ist nach seinen Angaben die Alteration des Blutes durch das Gift, nämlich eine intravitale *Gerinnung*. Das Blut gerinnt entweder im Herzen und den großen Gefäßen, oder in Kapillarbezirken, vor allem im Darm und in den Nieren, und der Tod ist die Folge dieser Kapillarverstopfung. Die Kapillarverstopfung, die sich meistens in ganz frischen Fällen nachweisen lassen soll, hält er für die wesentlichen Ursachen der Veränderungen in den Organen. Die Veränderungen im Dickdarm sind zu erklären durch die Verhinderung des Pfortaderkreislaufes, einesteils durch die Stauung am rechten Herzen, andererseits aber durch die kapillaren Verstopfungen, durch Gerinnsel, welche sich in der Leber finden. Die Versuche *Kaufmanns*, die von Anderen später nachgeprüft wurden, konnten von diesen nicht be-

stätigt werden. Vollständig hinfällig wurden seine Theorien durch die vor ganz kurzer Zeit angestellten Versuche von *Prussack* mit Quecksilber und Hirudin. Durch Hirudin kann das Blut ungerinnbar gemacht werden. Injizierte man einem derartig vorbehandelten Kaninchen Quecksilber subkutan, so waren dieselben Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen nachweisbar, als wenn die intravitale Gerinnung nicht verhindert wäre. Neben *Kaufmann* suchte zur selben Zeit *Köniyer* (7) mit Tierversuchen an Fröschen, Kaninchen und Hunden nachzuweisen, auf welcher Grundlage bei der Quecksilberergiftung hauptsächlich an Darm und Nieren Veränderungen zustande kommen sollten. Er gab den Tieren Quecksilberchlorid-Harnstoff subkutan, tötete sie an verschiedenen Tagen, um so ganz genau die Veränderungen am Darm beobachten zu können. Zuerst sah er schon nach einigen Stunden Hyperämie; der Blutaustritt an einzelnen Stellen, die Hämorrhagien, wurden dann allmählich verbreiteter und umfänglicher, und dann erst traten allmählich die Geschwürbildungen hinzu, welche schließlich in vielen Fällen bei spontan eingetretenem Tod einen solchen Umfang erreichten, wie man sie kaum bei den anderen Darmaffektionen zu sehen Gelegenheit hatte. Besonders die Vorsprünge, die Kämme der Schleimhautduplikaturen, zeigten die stärksten Substanzverluste. Das grob anatomische Bild ist das gleiche nach seiner Ansicht, wie es nach anderen schweren Ernährungsstörungen des Darmes getroffen wird. Aus dem Sitz der Geschwüre, namentlich an den vorspringenden Stellen der Schleimhaut, nimmt er an, daß es sich dabei um sekundäre Veränderungen nach primären Störungen im Kreislauf handle: „Das Primäre, meint er, ist die Kreislaufstörung; auf dieser resultiert die Ernährungsstörung, und darnach kommt dann der faulende Darminhalt als Schädigung für den Darm zur Geltung.“ Die Veränderungen der Kreislaufstörung führt er auf nervöse Einflüsse und Veränderungen des Blutes zurück und schließt diese aus Analogien nach ähnlicher Metallvergiftung.

Zwecks Untersuchungen speziell über die Dickdarmveränderung bei Quecksilbervergiftung stellte *Grawitz* (8) zum ersten Mal Versuche an. Er suchte zu eruieren, ob die Darmveränderungen, speziell die Colitis dadurch entstanden wäre, daß der Quecksilbersalze führende Darminhalt mit der Schleimhaut in Berührung kam und eine Ätzung hervorbrachte, oder ob nicht auch ohne Berührungen mit ätzendem Inhalt die charakteristischen Veränderungen zustande kamen. Zu diesem Zweck legte er einem

Hund unterhalb des Coecums einen künstlichen After an, vernähte die peripheren Enden des durchschnittenen Darmes und versenkte ihn in die Bauchhöhle. Das Tier wurde nun mit Sublimat vergiftet und starb in der Nacht zwischen dem 3. und 4. Tag. In der Schleimhaut des versenkten Dickdarmabschnittes zeigte sich eine hämorrhagische Infiltration und auf der Höhe der Falten oberflächliche Nekrose, also eine sog. Enteritis mercurialis, trotzdem gar kein Kontakt mit dem Darminhalt vorgelegen hatte, der Darminhalt vielmehr gänzlich abgesperrt war. Auf Grund dieses Versuches folgert nun *Grawitz*, daß die Veränderung nicht auf einer Kontaktwirkung mit ätzendem Darminhalt, sondern auf heftigen *krampfartigen Kontraktionen der Muskularis oder extremer Hyperämie der Schleimhaut* beruhe. Die entstehende Diphtherie wäre also demnach wesentlich abhängig von der Reizung, welche das Quecksilber beim Durchströmen des Blutes durch den Darm auf die Muskularis bei extremer Hyperämie der Schleimhaut ausübt. Worin aber diese Reizung bestehen sollte, gibt er nicht näher an.

Über die Art der Ausscheidung des Quecksilbers war man lange Zeit ganz im unklaren. *Welander* konnte zum ersten Male im Urin rein chemisch das Quecksilber nachweisen. Seine weiteren Studien zeigten, daß es auch in den Fäzes vorhanden war, und die quantitativen Bestimmungen zeigten die für uns sehr wichtige Tatsache, daß der bei weitem größere Teil des Quecksilbers sich im Kote befand.

Über die Bedingungen, unter denen das Quecksilber aus dem Organismus ausgeschieden wird, hatte man sich sehr lange gestritten. Man hatte angenommen, daß das Quecksilber als unlösliche Verbindung an einigen Stellen im Körper deponiert würde und von diesem Vorrat durch besondere, nicht näher bekannte Vorgänge Quecksilber gelöst werden konnte, um dann in löslicher Form ausgeschieden zu werden. Die Ausscheidung sollte gewissermaßen unregelmäßig, periodisch vor sich gehen. *Welander* zeigte nun durch seine fundamentalen Untersuchungen, daß die Ausscheidung des Quecksilbers regelmäßig und in konstantem Verhältnis zu der im Körper vorhandenen Quecksilber-Menge stattfindet und daß das Quecksilber wohl einige Zeit im Organismus zurückbleiben könne, aber durch die regelmäßig fortgehende Ausscheidung immer weniger wird.

Mit dem Fortschritt der histologischen Methoden, besonders der mikrohistochemischen, suchte man nun auch die Veränderungen des Quecksilbers in den einzelnen Geweben selbst näher zu studieren.

Es war ein nordischer Forscher *Almkvist* (9), der sich die Aufgabe stellte, durch eine mikrohistochemische Methode gleichzeitig mit der nötigen Gewebsfixation auch das im Gewebe etwa vorhandene Quecksilber auf seinen Platz zu fixieren. Er fand unmittelbar unter dem Epithel der Darmschleimhaut gelbe Körnchen in sehr reichhaltigem Maße, die sich bei chemischer Reaktion für ihn als HgS herausstellten. Diese gelben Massen waren am meisten dort, wo der Fäulnisprozeß im Darmkanal am stärksten war, nämlich im Coecum und anschließend im Colon. Dieses Schwefelquecksilber — das er übrigens schon makroskopisch durch eine schwarze Färbung an den Schleimhautfalten des Darmes erkennen wollte — sollte dadurch entstehen, daß die vom Darm resorbierten schwefelhaltigen Gase, besonders Schwefelwasserstoff, das Quecksilber in Gestalt feiner gelber Körnchen aus der Quecksilberlösung des Blutes und der Lymphe in den Gefäßen niederschlagen. Diese Körnchen werden teils von den Leukozyten aufgenommen und mit diesen bei ihrer Emigration aus der Gefäßwand geführt und sodann zwischen Epithelzellen des Darmes in das Darmlumen eliminiert. Teils werden auch die Schwefelquecksilberkörnchen von der Gefäßwand selbst aufgenommen; wird hierdurch die Gefäßwand mit Schwefelquecksilber reichlich imprägniert, so entstehen Zirkulationsstörungen, die zu Nekrose und Ulzerationen in der Schleimhaut führen können. Daß neben der lebhaften Eliminierung des Quecksilbers durch auswandernde Leukozyten in Form von Schwefelquecksilberkörnchen auch eine Sekretion durch die Schleimzellen und die übrigen Epithelzellen stattfinden können, hielt er zwar für möglich, doch schien es ihm nicht bedeutend zu sein. Das Schwefelquecksilber kommt am meisten in dem Teil des Darmes vor, wo Fäulnisprozesse mit Schwefelwasserstoff vor sich gehen, also hauptsächlich im Dickdarm. Die Menge und Ausbreitung des niedergeschlagenen Schwefelquecksilbers hängt nicht so sehr von der Stärke der Quecksilbervergiftung ab, als vielmehr von der Menge und Ausbreitung des im Darm vorhandenen Schwefelwasserstoffs, d. h. von der Stärke und Ausbreitung der Fäulnisprozesse. Wenn man nach *Elbe* (10) von den Voraussetzungen *Almkvists* ausgeht, so scheint es uns unmöglich, zu erklären, warum die Veränderungen bei der Sublimatvergiftung in seinen Versuchen immer nur einen bestimmten Teil des Darmes und meist nur die Faltenhöhe und einzelne Gefäßgebiete betreffen sollen, obwohl doch der Schwefelwasserstoff, wenn er überhaupt resorbiert wird, im ganzen Dickdarm wirken müßte. Da zudem

von anderen Autoren nichts von diesen schwärzlichen Niederschlägen in der Wand der Schleimhaut gefunden werden konnte, so ist es nicht ausgeschlossen, daß es sich wohl um einen veränderten Blutfarbstoff der hämorrhagisch infarzierten Teile gehandelt haben kann und der schwärzliche Niederschlag vielleicht erst bei der histologischen Behandlung der Präparate eingetreten ist. Im übrigen wäre es ja merkwürdig, wie *Sabbatani* (11) hervorhebt, wenn gerade das Schwefelquecksilber diese Wirkung auf den Darm ausüben sollte, eine am wenigsten dissoziierte und lösliche Verbindung, der am wenigsten chemisch aktive und im geringsten toxische Wirkung zukommt. Der Nachweis von Quecksilber in den Geweben des Darmes hat also demnach kein positives Resultat ergeben, so daß man an den Gedanken an eine Veränderung der Gewebe durch Niederschlag nicht festhalten konnte.

Man suchte nun weiter die funktionelle Veränderung zu ergründen, die das Quecksilber hervorbrachte. *Elbe* war es, der sich besonders in der letzten Zeit mit den Veränderungen im Darm und in den Nieren beschäftigt hat. Im Darm beginnen die Erscheinungen nach seinen Versuchen an Kaninchen mit Ödemen der Spiralfalten. Nach 6 Stunden sieht man auf der Höhe der Falten prall gefüllte Kapillaren und Venen, daran schließt sich eine hämorrhagische Infarzierung des Faltenkammes. und nach 12 Stunden ist in dem infarzierten Gebiet schon Verlust der Kernfärbung eingetreten In einem 2. Stadium stellte sich an der Grenze der sich allmählich entfärbenden infarzierten Teile eine Ansammlung von ein- und mehrkernigen Zellen ein, und zwar von der 24. Stunde ab und bis zur 48. Stunde an stark zunehmend. Von dem nekrotischen Gewebe auf der Faltenhöhe gehen in dieser Zeit die oberflächlichen Schichten verloren, so daß die Falte sehr niedrig werden kann. An den zwischen einer Faltenwindung gelegenen, auch mikroskopisch scharf begrenzten Schleimhautstellen und im Colon verlaufen die Veränderungen ebenso. Bei den Tieren, die am längsten der Hg-Vergiftung asugesetzt waren, trifft das anfangs wie oben erwähnt hauptsächlich an der Spiralfalte zur Beobachtung kommende Ödem zu, die ganze Dicke der Darmwand in dem veränderten Abschnitt des Intestinaltraktus einschließlich der Serosa. Es handelt sich demnach um eine primäre hämorrhagische Infarzierung der Faltenhöhe und bestimmte scharf begrenzte Gebiete zwischen den Falten und um eine sekundäre akute Entzündung an der Grenze des Nekrotischen. Die Veränderungen spielen sich

hauptsächlich im Stromgebiet eines einzelnen großen Arterienstammes ab, nämlich in dem der Arteria ileocolica.

Die eigenartige Verteilung und Ausbreitung der Veränderung schien ihn darauf hinzuweisen, daß dieselben im Darm in einer Verengerung der Arterien an den betreffenden Stellen ihre Ursache haben sollen. Um an einem Vergleichsobjekt weitere Anhaltspunkte für Vorstehendes der Darmveränderung bei der Quecksilbervergiftung zu gewinnen, hat er bei einer Anzahl von Kaninchen eine temporäre Unterbindung der Arteria iliocoecalis direkt nach ihrem Abgang von der Arteria mesenteria superior ausgeführt. Einzelne Versuche gelangen ihm; aus ihnen ging hervor, daß sich durch die vorübergehende Unterbindung der Arteria iliocoecalis ähnliche, ja übereinstimmende Veränderungen im Darmkanal hervorrufen ließen, so, wie sie bei der Quecksilbervergiftung auftraten. Wenn nun bei der Quecksilbervergiftung dieselben Erscheinungen im Darm auftreten sollten, so hätten sie eben nur durch Verengerung der kleinen Arterien und Herabsetzung des Blutdruckes in den zugehörigen Kapillaren hervorgebracht werden können. Denn im Anschluß an die Verengerung der kleinen Arterien und Sinken des Blutdruckes wäre es dann infolge des in den Venen herrschenden höheren Druckes zu einem rückläufigen Blutstrome und zu hämorrhagischer Infarzierung mehr oder weniger umfangreicher Gefäßgebiete der Schleimhaut gekommen, die infarzierten Gebiete würden dann nekrotisch, und es stellten sich dann sekundäre entzündliche Vorgänge ein. Diese Veränderung in den Blutzirkulationsverhältnissen sollte seiner Ansicht nach zustande kommen durch den Reiz, den das Quecksilber auf die Gefäßnerven ausübte, und zwar schloß er dieses aus folgendem Versuch. Durch Abbindung eines Ureters erzeugte er eine Hydronephrose, injizierte dann dem Tier Quecksilber, und die Folge war daß die hydronephrotische Niere keine spezifische Veränderung zeigte. Wenn nun die Wirkung des Quecksilbers in einer solchen Niere ausbleibt, so, meinte er, könne dies nur daran liegen, daß das Gefäßnervensystem der Niere, die den Angriffsort des Quecksilbers darstellt, an Erregbarkeit durch die Hydronephrose verloren hat, oder aber daran, daß die Quecksilberwirkung auf die Gefäßnerven in folge des erhöhten Blutdruckes als eines Gefäßnervenreizes, welcher die Erweiterung der Arterien und die Zunahme ihres Tonus zur Folge hat, gering ausfällt oder ausbleibt. Wir glauben aber vielmehr annehmen zu müssen, daß bei einer hydronephrotischen

Niere das Parenchym bereits derart verändert ist, daß ihm keine sekretorische Fähigkeit mehr zukommen kann und sie dann genau so wenig spezifische Veränderung zu zeigen braucht wie jedes andere Organ. Nur aus diesen Analogien über die vermeintliche Wirkung des Quecksilbers auf die hydronephrotische Niere, glaubte er auch die gleiche Ursache für die Entstehung der Veränderung im Darm verantwortlich zu machen. — Im übrigen sei bemerkt, daß bei seinen Experimenten, in welchen er durch Abbindung des Ureters die Niere hydronephrotisch gemacht hat, nichts über den Zustand des Darmes in seinen Sektionsbefunden berichtet wird.

Wenn wir nun die bisher genannten Resultate über die Wirkungsweise des Quecksilbers auf den Darm noch einmal durchgehen, so müssen wir sagen, daß trotz ziemlich komplizierten und sehr geistvoll durchdachten Versuchsanordnungen wir doch keine befriedigende Erklärung finden konnten.

Die bisher erwähnten Versuche über die Wirkungen des Quecksilbers auf den Darm durch Veränderung des Gefäß- und Nervensystems zu erklären, waren uns nicht einleuchtend und konnten uns auch nicht zur Richtschnur bei unseren Experimenten dienen; dagegen schien uns eine vor kurzem erschienene Arbeit von *Sabbatani* (11), welche die Veränderungen des Dickdarms auf Grund rein physikalisch-chemischer Vorgänge zu begründen sucht, eine befriedigende Erklärung zu geben, und war uns wohl der Nachprüfung wert. *Sabbatani* ging davon aus, daß die Giftwirkung einer Quecksilberlösung abhängig ist von der Konzentration der freien Quecksilber-Ionen, daß sie mit steigender Konzentration höher, mit fallender Konzentration geringer wird. Die tödliche Dosis sollte gar nicht von einer bestimmten Menge von Quecksilber abhängen, sondern von einer bestimmten Konzentration seiner Ionen. Die Wirkung des Giftes ist demnach im Organismus allein davon abhängig, welche Bedingung für das Quecksilber zu seiner Dissoziierung in den zirkulierenden Flüssigkeiten und im Protoplasma gegeben ist. Die Giftigkeit des injizierten Quecksilbers sollte nach seinen Experimenten abnehmen, wenn man bewirken könnte, daß die elektrolytische Dissoziation des zirkulierenden Quecksilbers eine geringere bliebe. Wenn er einem Tiere Natriumchlorid in die Venen injizierte, so wurde es gegen intravenöse Injektion von Quecksilber widerstandsfähiger und zwar seiner Ansicht nach deshalb, weil bei der Gleichheit des Anions beim Natriumchlorid und Quecksilberchlorid — nämlich Chlor-

anion — die Dissoziation des NaCl- die des Quecksilberchlorid zurückdrängt. Eine noch höhere Toleranz gegen Quecksilberchlorid konnte er erreichen, wenn er vorher Natriumbromid, Jodnatrium oder Schwefelwasserstoff verwendet hatte.

Was nun die anatomische Lokalisation betrifft, so sagte er sich, sie müsse dort am stärksten sein, wo die besten Bedingungen, für das Quecksilber gegeben sind, sich in freie Ionen zu spalten. Dies glaubte er dort gefunden zu haben, wo die beiden Bedingungen die Konzentration der Quecksilber-Ionen im Organismus auf einem sehr tiefen Stand zu erhalten, fortfielen, nämlich dort, wo die Anwesenheit der Eiweißkörper und die der Chloride nur gering waren. Die spezifischen Veränderungen bei Quecksilbervergiftung sind, wie schon eingangs oft erwähnt, neben den Veränderungen im Dickdarm und in den Nieren, die der Mundschleimhaut. Die Veränderungen im Dickdarm führt er nun darauf zurück, daß der Dickdarm sehr arm an Eiweiß und Chloriden ist. Hierdurch könne nun die Konzentration der Quecksilber-Ionen eine sehr hohe werden. Dieser Grund schien sehr einleuchtend zu sein, obwohl die gleichen Bedingungen in den unteren Abschnitten des Colons für die Dissoziierung der Quecksilber-Ionen bedeutend günstiger wären, während doch hauptsächlich die Veränderungen zuerst und am stärksten im Colon ascendens und Coecum auftraten. Ich versuchte nun, die Annahmen von *Sabbatani* nachzuprüfen. Unter der gütigen Anleitung von Herrn Dr. *Lefmann* stellte ich folgende Versuche an. Ich sagte mir, wenn ich in großer Menge Kochsalz dem Darm zuführte, so müßten dadurch die Bedingungen für die Dissoziierung der Quecksilber-Ionen fortfallen. Wir wählten zu meinen Versuchsobjekten Kaninchen, weil die Vorgänge im Dickdarm bei diesen Tieren denen beim Menschen sehr nahe kommen.

Versuch I. Kaninchen, 3380 g schwer, erhält 50 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung per os und 1 ccm einer 1 proz. Sublimatlösung = 0,01 mg subkutan.

Das Befinden am nächsten Tage: Kaninchen zeigt wenig Freßlust, ist apathisch, hat profuse Diarrhoen. Am nächsten Tage die gleiche Menge Kochsalzlösung und Sublimat. Kaninchen stirbt am Abend des gleichen Tages. Sektion ergibt: Darmschlingen gebläht, im Coecum und anschließenden Colon ascendens mehrere Blutungen, Dünndarm intakt, Darmgefäße stark injiziert, Nieren und Leber blutreich, sonst ohne Befund.

Versuch II. 3420 g schweres Kaninchen erhält am ersten Tag 1 ccm einer 1 proz. Sublimatlösung = 0,01. Befinden am nächsten Tag: unverändert. Die gleiche Dosis wird 5 Tage lang gegeben. Es treten keine nennenswerten Erscheinungen auf. Am 6. Tage neben der Sublimat-

injektion 50 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung per os. Nach 12 Stunden stirbt das Kaninchen. Sektionsbefund: Dickdarm stark aufgebläht, Gefäße prall gefüllt, im Coecum und Colon ascendens Blutungen, die anderen Organe ohne mikroskopisch sichtbaren Befund.

Versuch III. Kaninchen, 1610 g schwer, erhält täglich 50 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung 6 Tage hindurch. Befinden des Kaninchens läßt keine Veränderung erkennen. Es sind keine Diarrhoen vorhanden. Am 7. Tage injizieren wir dem Kaninchen 1 ccm einer 1 proz. S-Lösung = 0,01 HgCl. Kaninchen nach 10 Stunden tot. Sektionsbefund: Im Coecum und anschließenden Colon ascendens Hämorrhagien, Dünndarm intakt, sonstige Bauchorgane ohne besonderen Befund.

Versuch IV. Kaninchen, 2300 g schwer, erhält täglich 1 ccm einer 1 proz. Sublimatlösung subkutan. Befinden unverändert. Die gleiche Dosis wird 5 Tage lang gegeben. Am 6. Tage neben der Injektion 50 ccm dest. Wasser, Sublimat 0,02, am 7. Tage Sublimatinjektion 0,04, daneben 50 pCt. dest. Wasser per os. Am 8. Tage 0,05 ccm Sublimatinjektion und 50 ccm dest. Wasser. Es treten heftige Diarrhoen auf. Am 9. Tag Sublimatinjektion 0,08, dest. Wasser 50 ccm. Kaninchen apathisch, stirbt nach 6 Stunden. Sektion: Geringe Blutungen im Dickdarm, makroskopisch sichtbare Veränderungen in den Nieren.

Wenn wir die Versuchsergebnisse zusammenstellen, so kommen wir zu folgendem Resultat: Die Kaninchen, welche in den ersten sechs Tagen eine Sublimatinjektion von 0,01 mg erhielten, zeigten gar keine nennenswerten Erscheinungen. Das Kaninchen im I. Versuch, das im ganzen 0,02 Sublimat bekommen hat, neben 100 ccm einer 1 proz. NaCl-Lösung, stirbt bereits nach 32 Stunden. Das Kaninchen im II. Versuch, das nach 6tägigen Injektionen von je 0,01 mg Sublimatinjektion, also im ganzen 0,06 mg einer wohl sehr geringen Dosis gar keine Erscheinung zeigte, stirbt 10 Stunden nach Einverleibung von 50 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung. Das Kaninchen im Versuch III, das bei der täglichen Verabreichung von 50 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung auch gar keine Erscheinungen zeigt, stirbt 8 Stunden nach einer Sublimatinjektion von 0,01. Das Kaninchen im IV. Versuch zeigt genau so wie das Kaninchen im II. Versuch nach der täglich vorgenommenen Sublimatinjektion von je 0,01 ccm auch keine nennenswerten Erscheinungen. Bei der Einverleibung von destilliertem Wasser und Erhöhung der Sublimatinjektion auf das Zwei-, Drei- und Vierfache treten erst bei der fünffachen Dosis Sublimaterscheinungen auf.

Die Versuche zeigen uns, daß sie mit der theoretischen Voraussetzung *Sabbatanis* nicht ganz im Einklang stehen, da experimentell in den Darm genügend Kochsalz gebracht worden ist und

so nach seiner Ansicht die Ionenkonzentration hätte verringert werden müssen. Wir stellen uns die Ergebnisse unserer Versuche folgendermaßen vor. Wenn wir in ein Reagenzglas eine Eiweißlösung mit Quecksilbersublimat zusammenbringen, so erhalten wir eine Trübung bezw. einen Niederschlag, der sich bei Zusatz einer dem Blut isotonischen Kochsalzlösung nur allmählich und sehr wenig aufhellt, hingegen bei einer konzentrierten Kochsalzlösung die Flüssigkeit sofort vollkommen klar wird, d. h. mit anderen Worten, daß das zuerst entstandene Quecksilberalbuminat durch die konzentrierte Salzlösung dermaßen verändert wurde, daß das Quecksilber durch das Kochsalz aus dem Eiweiß ausgefüllt wurde; denn wenn wir hierzu Natronlauge brachten, so erhielten wir einen schwarzen Niederschlag; es müßte also das Quecksilber im Reagenzglas als Metall oder zum mindesten nicht mehr als Sublimat vorhanden sein, da eine Sublimatlösung mit Kochsalz einen gelben Niederschlag gibt. Übertragen wir dieses auf den Tierversuch, so müssen wir uns zunächst die Frage stellen, ob eine Zunahme der Konzentration durch Kochsalzgaben möglich ist. Daß dies möglich ist, ist durch Versuche an Säugetieren und Menschen zur Genüge gezeigt. Denn wenn man eine genügend große Flüssigkeitsmenge einer hochkonzentrierten Kochsalzlösung in den Darm bringt — und die in unseren Versuchen angegebene Menge von 50 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung ist eine sehr große, wenn wir annehmen, daß die gesamte Blutmenge $^1/_{20}$ des Körpergewichtes beträgt —, so wird die molekulare Konzentration bezw. der osmotische Druck erhöht, und zwar tritt die Erhöhung der Konzentration nach Eingabe einer hypertonischen Lösung sofort auf, dauert lange Zeit an und geht erst allmählich ab, wie durch Experimente von *Bottazzi* (12) nachgewiesen ist, d. h. also erst nach geraumer Zeit sucht der Körper wieder in seiner Flüssigkeit das osmotische Gleichgewicht herzustellen. Die Folge der starken Konzentration ist nun die, daß das einverleibte Quecksilber, das sich zunächst mit dem Eiweiß zu Quecksilberalbuminat verbindet und jetzt durch die Erhöhung der Konzentration, nämlich durch die Zuführung von NaCl das Quecksilber in einer Form frei wird wahrscheinlich in freie Ionen, und somit seine Wirkung, die es ja in seinem freien Ionenzustand ausüben kann, zustande kommt. Aus dieser Versuchsanordnung scheint also zunächst nur hervorzugehen, daß die Giftwirkung einer Quecksilberlösung durch die Erhöhung des osmotischen Druckes im Organismus erhöht wird. Unsere Aufgabe aber war es, die Veränderungen im Darm zu erklären. Bei den Versuchs-

anordnungen der oben genannten verschiedenen Autoren finden wir, daß diese bei ihren Experimenten sich einer 10—20 fachen höheren Dosis bedienten, um Veränderungen im Darm zu erzielen. Auch wir konnten es in unserem zweiten Versuch sehen. Es müssen also offenbar die osmotischen Vorgänge irgendeinen begünstigenden Einfluß auf die Veränderungen im Darm gehabt haben.

Nach Experimenten von *Bottazzi* wirken Erhöhung und Verminderung dieses osmotischen Druckes des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten wie Reize, nämlich als osmotische Reize auf die lebenden Zellen ein und rufen in ihnen eine Reaktion hervor, nämlich osmotische Reaktion, die durch die lebenden Zellen das Bestreben zeigen, die Schwankungen des osmotischen Druckes auszugleichen. Nun sind alle Zellen empfindlich gegenüber diesen Schwankungen, d. h. den osmotischen Reizen, aber es gibt einige Zellen, in denen die Empfindlichkeit für derartige Reize in höchstem Grade entwickelt ist, und die Organe, die spezifisch durch osmotische Reize zu funktionieren befähigt sind, sind die Drüsenorgane. Ihre Arbeit besteht in der Absonderung einer mehr oder weniger konzentrierten Flüssigkeit, die, da sie dazu bestimmt ist, den Organismus zu verlassen, mit sich aus dem Körper den Überschuß des Lösungsmittels oder der osmotischen aktiven Substanzen mit ausscheidet, von denen die Veränderung des osmotischen Druckes der inneren Flüssigkeit herrührte. Diese Dienste verrichten die Drüsenorgane durch ihre Funktionsfähigkeit, und zwar sind es die exkretorischen Organe, die Nieren und vor allem das Darmrohr. So übernehmen vor allem und zuerst die Drüsen des Darmrohrs diese Aufgaben, da die Niere erst durch allmähliche Anpassung einen hohen konzentrierten Harn liefern kann, wie wir von solchen Nierenerkrankungen wissen, bei welchen der Salzstoffwechsel gestört ist. Die oben genannten osmotischen Reize bewirken eine Anregung der Sekretion der Darmdrüsen, und bei dieser Sekretion wird wohl das Quecksilber im Darm von den Darmdrüsen in ihrer Funktion als Exkretionsorganen mit ausgeschieden werden und ruft diese Veränderungen im Darm hervor, bezw. wird, wenn dies schon normalerweise der Fall ist, die Menge und Schnelligkeit der Quecksilberausscheidung aus dem Darm durch den osmotischen Reiz erhöht.

Bevor wir auf die weitere Bedeutung der Versuche eingehen, müssen wir uns fragen, welches normalerweise die Funktionen des Darmes sind. Im allgemeinen hat er die Aufgabe, durch seine Sekrete die Stoffe in Lösung zu bringen und die gelösten Stoffe zu resorbieren. Ausser der resorbierenden Fähigkeit kommt ihm

nun, wie *Herrmann* zum ersten Mal nachgewiesen hat, auch eine exkretorische Leistung zu. *Herrmann* führte bei Hunden folgende Operation aus: er isolierte durch zwei Querschnitte eine Dünndarmschlinge, stellte die Kontinuität des Darmes durch eine Naht wieder her und schloß dann die isolierte Schlinge, die natürlich mit ihrem Mesenterium in Verbindung blieb, durch eine zweite Naht, nachdem er sie vorher mit Wasser durchspült hatte. Bei einem dieser operierten Hunde fanden sich in dem etwa 45 cm langen Darmstück eine exkrementartige Masse von 60 g, die nur vom Darm her ausgeschieden sein konnte.

Dann zeigten *Schlittstein* und *Aehrental* durch Anlegung eines Anus praeternaturalis am Darm eines Hundes, daß sich im Dickdarm nach einiger Zeit 90 g dicken festen Kotes angesammelt hatten, dessen Trockensubstanz sich pro Tag etwa auf 3,5 g belief. Des weiteren hatten *Müller*, *Munk*, *Senator* und *Zuntz* (14) bei ihren bekannten Versuchen an den Hungerkünstlern von Zetty und Breithaupt gezeigt, daß fast täglich während des Hungerzustandes Kot entleert wurde, in welchem täglich 2,5—3 g Trockensubstanz vorhanden war; die Asche bestand hauptsächlich aus Chlornatrium, Kali, Magnesia, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Natriumoxyd, Kalk, also alles Stoffen, die unbedingt von der Darmwand durch ihre exkretorische Leistung herrühren mußten. Wie es sich nun mit den exkretorischen Fähigkeiten, speziell des Dickdarmes, beim Menschen verhielt, konnte uns *Kobert* (15) zeigen, welcher Versuche bei einem Menschen anstellte, welchem bei einer eingeklemmten Hernie ein Anus praeternaturalis angelegt worden war. Er reinigte zuerst das Colon reichlich von darin vorhandenen Bestandteilen und unterzog es nun einer mehrwöchigen genauen Beobachtung. Wenn man in den Dickdarm wochenlang nichts als Wasser einführt, so entleert dieser nichtsdestoweniger bei der Spülung immer schneeweiße und weißgraue Massen, welche anfangs große Neigung hatten, zu nußgroßen Klumpen von Talgkonsistenz zu verkleben und zum Teil mittels Finger aus dem Anus entleert werden mußten. Bei der chemischen Untersuchung über die Ausscheidungsprodukte des Darmes ergaben sich organische und anorganische Bestandteile. Von anorganischen Bestandteilen ließen sich nachweisen: Natrium, Calcium Magnesium, Eisen, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salzsäure; von organischen: Mucin, Eiweiß, Harnsubstanz, Fettsäuren, Seifen, Neutralfette. Die Zusammensetzung der Nahrung hatte auf die Zusammensetzung und die Menge der Dickdarmexkretion einen bedeutenden Einfluß, denn die gesamte Menge der getrockneten

festen Substanzen änderte sich mit der Quantität und Qualität der Nahrung. Da die anorganischen Dickdarmausscheidungen des Pat. höher waren als die oben erwähnten Inanitionsversuche im ganzen Darm, so mußte zugegeben werden, daß der Dickdarm in der Hauptsache, wenn nicht gar vollständig, die exkretorische Funktion übernimmt. An Tagen, an welchen viele Salze im Dünndarm zur Resorption kamen, wurden auch viel mehr im Dickdarm ausgeschieden. Aus diesen Versuchen ergab sich also, daß der Darm die Fähigkeit hat, mineralische Bestandteile auszuscheiden. Wir wissen ferner, daß diese Funktion gesteigert werden kann, wenn z. B. die Niere erkrankt, derart, daß ihre exkretorische Fähigkeit in irgendeiner Weise Schaden genommen hat, speziell z. B. bei der Schrumpfniere, wo die Ausscheidung von Harnstoff und kohlensaurem Ammoniak in den Darm erfolgen kann. Ferner wissen wir, daß einzelne Alkaloide in mindestens ebenso großer Menge durch den Darm, wie durch die Niere ausgeschieden werden, wie z. B. das Morphium, das sogar, wie von *Kurz* experimentell nachgewiesen, in beschleunigtem Maße durch den Darm ausgeschieden werden kann, wenn man der Darmsekretion reizende Stoffe einverleibt. Ferner wissen wir aus anderen Metallvergiftungen, z. B. von der Bleivergiftung, daß dieses in den Darm ausgeschieden wird. Wir konnten also auch dem Darm die Fähigkeit zusprechen, das Quecksilber durch seine Drüsentätigkeit auszuscheiden.

Kehren wir also jetzt noch einmal zu unseren Versuchen zurück. Wir fanden bei sehr geringen Quecksilberdosen und gleichzeitiger Kochsalzeinfuhr, daß die Tiere in sehr geringer Zeit zugrunde gingen durch das Freiwerden von QuecksilberIonen und dabei schon Erscheinungen im Dickdarm zeigten. Wir führen das frühzeitige Auftreten der Veränderungen auf die hochgradige osmotische Reizung der Kochsalzlösung zurück.

Wir haben vorhin gesehen, daß durch Zuführung einer hypertonischen Lösung der osmotische Druck in der Gewebsflüssigkeit erhöht werden kann. Das gleiche müßte aber auch möglich sein, wenn wir durch bestimmte spezifische Mittel die sekretorische Tätigkeit mehrerer Organe aufheben oder herabsetzen, da ja dann auch ohne ungestörte Resorption sich die molekularische Konzentration erhöhen müßte. Von diesem Gesichtspunkt aus stellten wir fogende Versuche an:

Versuch I. Kaninchen, 2650 g schwer, erhält 0,01 Atropin und 0,02 Sublimat subkutan. Am nächsten Tag keine Erscheinungen. Es wird die gleiche Menge vom Sublimat und Atropin gegeben. 10 Stunden nach der

zweiten Einnahme stirbt das Kaninchen. Sektion ergibt, im Gegensatz zu den früheren, Ödem des Darmes, die Gefäße verhältnismäßig blutarm, Darminhalt breiig, nicht flüssig. Im Dickdarm keine Veränderung. In den Nieren Blutungen.

Versuch II. Kaninchen, 2700 g schwer, erhält an einem Tage 0,01 Pilokarpin und 0,02 Sublimat. Am nächsten Tag 0,04 Sublimat und 0,01 Pilokarpin. Am dritten Tag 0,06 Sublimat, 0,01 Pilokarpin. Am vierten Tag 0,08 Sublimat und 0,01 Pilokarpin. Tier stirbt am 4. Tag 10 Stunden nach der letzten Injektion. Sektion: Darmgefäße gefüllt, sehr flüssiger Darminhalt, Dickdarm stark gerötet, vereinzelte Hämorrhagien auch im Dünndarm.

Diese Versuche zeigen uns, daß bei Atropin ohne die Erhöhung der molekularen Konzentration von außen her, aber durch die verhinderte Drüsensekretion das Kaninchen schon bei der sehr geringen Dosis stirbt und der Darm, da seine sekretorische Fähigkeit durch Atropin herabgesetzt ist, keine Veränderung zeigt. Hingegen waren beim zweiten Versuch 0,2 Sublimat nötig, um das Tier zu töten. Es zeigte daher durch die übermäßigen sekretorischen Reize des Pilokarpin Veränderungen im Dick- und sogar im Dünndarm. Das Ergebnis dieses Versuchs läßt uns zu der Anahme kommen, daß der Darm imstande ist, Quecksilber auszuscheiden. Denn durch Herabsetzung der funktionellen Tätigkeit der Drüsen ist auch die Ausscheidung des Quecksilbers gehemmt, hingegen ist sie bei einer allgemeinen Reizung der Drüsentätigkeit gesteigert. Während diese beiden genannten Versuche sich auf eine Herab- und Heraufsetzung der allgemein sekretorischen Funktion aller Drüsen bezog, suchen wir nun durch auf den Darm allein wirkende Mittel die exkretorische Wirkung bei Quecksilber noch weiter zu erproben. Wir stellten folgende Versuche an:

Versuch III. Kaninchen, 2150 g schwer, erhält täglich 0,5 Extr. Opii, 6 Tage hindurch. Dabei täglich eine um 0,02 steigende Dosis Quecksilber, also bis 0,08. Am 6. Tag stirbt das Kaninchen. Der Sektionsbefund ergibt, daß der Darm vollkommen intakt, hingegen die Niere hochgradig verändert ist. Im übrigen sei hier bemerkt, daß das Kaninchen beim Opiumgebrauch eine ziemlich hohe Quecksilberdosis brauchte, bis es starb. Woran das liegt, konnten wir bis jetzt noch nicht ergründen; es ist ja bekannt, daß die Chinesen bei ihrem Opiumgenuß enorm hohe Quecksilberdosen gebrauchen können. Ich deute den Versuch dahin, daß durch die lähmende Tätigkeit des Darmes durch Opium das Quecksilber im Darm nicht ausgeschieden wurde.

Versuch VIII. Kaninchen, 2100 g schwer, erhält täglich 0,05 Extr. Aloes per os und 0,02 Sublimat subkutan. Die gleichen Mengen wurden 5 Tage lang gegeben. Am 6. Tage stirbt das Tier. Der Sektionsbefund ergibt einen vollkommen intakten Darm, aber hochgradige Veränderungen an den Nieren. Diurese war bei dem Kaninchen auffallend stark; der Darm-

inhalt stets normal. Zu bemerken ist, daß das Aloe im Gegensatz zu allen anderen Tieren beim Kaninchen eine die Darmtätigkeit hemmende, aber die Nieren reizende Tätigkeit ausübt. Jedenfalls spricht auch dieser Versuch für unsere obige Annahme.

Es bleibt uns noch eine Frage zu erklären übrig, weshalb, wenn der Darm allgemein die Fähigkeit hat, Quecksilber auszuscheiden, gerade im Coecum und anschließenden Colon ascendens die Veränderungen auftreten. Wir können nur annehmen, daß durch die Ausscheidung des Quecksilbers die Darmwand geschwächt wird und die nicht mehr ganz intakte Darmwand an den Stellen, wo die Fäulnisprozesse am stärksten sind, am ehesten zu entzündlichen Erscheinungen kommen muß; die Fäulnisprozesse sind im Colon ascendens und Coecum die stärksten, weil hier die günstigsten Bedingungen für bakterielle Zersetzungsvorgänge gegeben sind.

Aus obiger Arbeit dürften wir vielleicht folgende Schlüsse ziehen:

I. Das Quecksilber kreist in der Blutbahn als Quecksilberalbuminat und wird im Darm ausgeschieden. Giftwirkungen treten auf, wenn Quecksilber-Ionen frei werden. Kochsalzzufuhr in großer Menge steigert das Abspalten von Quecksilber-Ionen und erhöht somit die Giftigkeit des Quecksilbers.

II. Durch die Erhöhung der molekularen Konzentration bezw. des osmotischen Druckes wird ein osmotischer Reiz im Darm ausgeübt. Der osmotische Reiz erhöht die Menge und Schnelligkeit der Ausscheidung des Quecksilbers *durch den Darm.*

III. Die Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Blut in den Dickdarm wird durch die exkretorische Fähigkeit des letzteren bewirkt; sie kann durch reizende Mittel gesteigert, durch lähmende Mittel herabgesetzt werden.

IV. Die durch Quecksilber bedingten Veränderungen sind im Colon ascendens am stärksten. Bei ihrer Entstehung wirken die Fäulnisprozesse mit, die an dieser Stelle stärker sind als in anderen Darmabschnitten. Die intakte Darmwand bleibt den Fäulnisprozessen gegenüber unverändert, wenn sie aber durch die Quecksilberausscheidung geschädigt ist, so erleidet sie die oben geschilderten pathologischen Veränderungen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Hofrat Professor Dr. *W. Fleiner* für die Anregung und liebens-

würdige Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Dr. *Lefmann* für seine gütige Anleitung und Unterstützung bei den Versuchen meinen Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Arbeiten des Kaiserlichen Gesundheitsamtes 1910. 2. Virchows Archiv Bd. 37. 1866. 3. Virchows Archiv Bd. 31. 4. Experimentelles Archiv Bd. VIII. 1878. 5. Experimentelles Archiv Bd. XIII. 1881. 6. Die Sublimatintoxikation. Breslau. Habilitationsschrift. 1888. 7. Inaug.-Dissertation. Würzburg. 1888. 8. Zitiert bei *Kaufmann*. 9. Nordisches med. Archiv 36. 1903. 10. Virchows Archiv 1905. 11. Biochemische Zeitschr. 1908. 12. Im Handbuch für physikalische Chemie und Medizin. 13. Pflügers Archiv Bd. 46. 1890. 14. Virchows Archiv Bd. 131. 1893. Supplementheft. 15. Deutsch. med. Wochenschr. 1890.

Lebenslauf.

Ich, *Harry Cobliner*, bin am 27. November 1884 in Posen geboren, besuchte daselbst das Königl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium, wo ich Ostern 1904 das Zeugnis der Reife erhielt. Ich studierte in den Universitäten Heidelberg und München, wo ich im Juni 1909 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Mein Jahr als Medizinalpraktikant leistete ich ab in der psychiatrischen Klinik in München, in der chirurgischen Klinik und medizinischen Poliklinik in Heidelberg. Am 1. Juli 1910 erhielt ich meine Approbation als Arzt.